

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur A.F. MULLER
Docteur P. ALBERTO, chargé de cours

CLINIQUE ET TRAITEMENT DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES MALIGNES

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Henri Claude LONGCHAMP

de

Genève

Thèse No 3509

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

1976

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur A.F. MULLER
Docteur P. ALBERTO, chargé de cours

CLINIQUE ET TRAITEMENT DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES MALIGNES

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Henri Claude LONGCHAMP

de

Genève

Thèse No 3509

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Alex Muller et du docteur Pierre Alberto, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 juin 1976

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3509

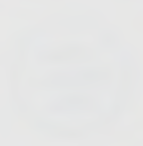


Mes remerciements s'adressent d'abord au professeur Alex F. Muller, qui a bien voulu relire ce travail.

J'exprime également toute ma reconnaissance au docteur Pierre Alberto, chargé de cours, dont les conseils bienveillants furent pour moi d'une grande aide.

A MA FEMME

Je t'embrasse
avec tout mon amour
et toute mon tendresse
comme je t'embrasse
depuis que je suis né
et que je serai mort.
Avec tout mon amour
et toute mon tendresse
comme je t'embrasse
depuis que je suis né
et que je serai mort.



RESUME

Huit cas de tumeurs trophoblastiques placentaires malignes sont présentés. L'influence des principaux facteurs histologiques, cliniques et biologiques, est analysée et confrontée aux données de la littérature. Les diverses modalités thérapeutiques sont passées en revue. Dans cette série, le traitement appliqué n'a pas été dicté par le degré de malignité ou le stade clinique : la chimiothérapie primaire a toujours consisté en Méthotrexate, sous forme de doses bihebdomadaires de 25 à 40 mg. Dans les cas où une résistance ou une rechute se sont manifestées, le traitement secondaire a comporté de la Dactinomycine, en cures de 5 à 7 jours à raison de 0,5 mg par jour, généralement associée à la Vincristine, 1 à 2 mg par cure. La tolérance hématologique a toujours été excellente, et la seule toxicité limitative a été digestive (érosions muqueuses). Deux des quatre patientes ayant subi une hystérectomie étaient proches de la ménopause. Cette série confirme l'importance capitale des dosages itératifs de la gonadotrophine chorionale pour la conduite du traitement et le follow-up ultérieur. Dans les sept cas traités de façon efficace, la chimiothérapie a pu être entièrement conduite ambulatoirement.

ABREVIATIONS UTILISEES

MTX = Méthotrexate

Dactino = Dactinomycine

6-MP = 6-Mercaptopurine

VCR = Vincristine

HCG = "Human Chorionic Gonadotropin" = gonadotrophine chorionique

LH = "Luteinizing Hormone" = hormone lutéinisante



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545919_0071

INTRODUCTION

Les tumeurs trophoblastiques malignes d'origine placentaire constituent un type de tumeurs humaines rares, mais dont les caractères très particuliers justifient l'intérêt que leur portent les médecins et les biologistes. Le fait qu'il s'agisse de tumeurs non autologues, reconnu de longue date (27, 60), explique probablement la possibilité de régressions spontanées et la réponse à la chimiothérapie, et les prêtent tout particulièrement à des manipulations immunologiques : les trophoblastomes risquent bien de devenir les vedettes de l'immunothérapie anti-tumorale (9, 10), après avoir été les néoplasies les plus gratifiantes pour le chimiothérapeute.

Identifiées dès l'Antiquité, leur définition morphologique a donné lieu naguère encore à de multiples joutes de pathologues, et à autant de classifications (37, 38, 55). Le problème de la démarcation entre la forme bénigne et la forme maligne n'en a pas moins subsisté, avec des discordances fréquentes entre l'anatomo-pathologie et le comportement clinique : le terme paradoxal de "môle métastatisante" (44, 53, 57) reflète bien cette ambiguïté. Il faut rappeler ici que le trophoblaste normal lui-même présente certaines caractéristiques habituellement rencontrées dans les tissus tumoraux seulement, capacité de prolifération, d'infiltration, et même d'essaimage : les embolies de tissu trophoblastique sont en effet fréquemment décrites au cours de grossesses normales (61, 69). La production de gonadotrophines est encore une particularité des néoplasies trophoblastiques, constituant un marqueur biologique précieux pour le diagnostic et le traitement (25).

La sensibilité remarquable de ces tumeurs à certains agents anti-tumoraux, rendant actuellement possible leur guérison alors même que la maladie est disséminée, a confronté pour la première fois le thérapeute aux problèmes posés par une chimiothérapie à but curatif d'une tumeur solide hautement maligne, à métastatisation fréquente et rapide, contre laquelle la chirurgie et la radiothérapie sont impuissantes (15, 17). Il est évident que les bases thérapeutiques sont ici très différentes de celle d'une situation palliative. Le but étant de guérir, un traitement lourd, agressif et insistant, est justifié. Le corollaire en est, en raison de l'index thérapeutique étroit des agents anti-tumoraux, le risque d'effets toxiques graves. Ces toxicités, bien qu'habituellement réversibles et exceptionnellement mortelles, prennent toutefois une importance d'autant plus grande qu'il s'agit de femmes jeunes, et que la guérison recherchée par le traitement en question peut le plus souvent être atteinte.

Ceci nous amène à constater que le traitement des tumeurs trophoblastiques exige, pour que la meilleure valeur possible du rapport efficacité/risque soit obtenue, une étroite collaboration interdisciplinaire réunissant, outre l'oncologue, le gynécologue, le radiothérapeute, le chirurgien et l'endocrinologue.

Nous reprenons dans ce travail les cas de tumeurs trophoblastiques malignes d'origine placentaire diagnostiquées à Genève de 1967 à 1974, et pour lesquelles une chimiothérapie a été réalisée au Centre d'Onco-Hématologie de l'Hôpital Cantonal et des Policliniques, en collaboration avec les autres spécialités concernées. Notre intention est de mettre en évidence quelques diagnostics difficiles, des anamnèses gynéco-obstétricales parfois déconcertantes, des évolutions imprévisibles, des problèmes thérapeutiques incomplètement résolus, tous ces éléments, confrontés aux données de la littérature, concourant à illustrer l'importance d'un follow-up minutieux dans toute situation où la possibilité d'un trophoblastome d'origine placentaire peut être suspectée (34, 51).

CASUISTIQUE

Cas 1

Une grossesse est diagnostiquée début 1967 chez cette femme de 28 ans, nullipare primigeste. Des métrorragies massives au troisième mois motivent un curetage, dont le résultat histologique est inconnu. Les métrorragies reprennent au cours des mois suivants, avec une augmentation du volume utérin. Fin septembre 1967, un deuxième curetage permet de poser le diagnostic de môle hydatiforme, et un troisième, trois semaines plus tard, celui de môle maligne. L'excrétion urinaire de la gonadotrophine chorionique, d'abord normale, s'élève à 4000 U/24 h début décembre, et une cure de Méthotrexate est effectuée (25 mg i.v. par jour pendant 5 jours). La gonadotrophine chorionale urinaire monte à 20000 puis 32000 U/24 h début janvier 1968 ; l'utérus augmentant simultanément de volume, une hystérectomie est pratiquée, et le diagnostic de choriocarcinome est porté sur la pièce opératoire. Une métastatisation pulmonaire étendue est décelée une semaine après l'intervention. Deux cures de Dactinomycine sont administrées pendant le mois suivant (0,5 mg pendant 5 jours, par cure). L'excrétion urinaire de gonadotrophine chorionique chute à 3000 U/24 h après la seconde cure, et n'est plus détectée à fin mars, en même temps que disparaissent les métastases pulmonaires. Après les cures de Dactinomycine, un traitement de Méthotrexate, 30 puis 20 mg deux fois par semaine, est entrepris, et sera poursuivi jusqu'en juin 1968. Une excrétion urinaire de gonadotrophine chorionale légèrement élevée en juin 1969 motive un traitement de consolidation à raison de 30 mg de Méthotrexate deux fois par semaine pendant un mois. Depuis lors, la patiente n'a jamais présenté de signe clinique ou biologique de récurrence.

Cas 2

Une femme de 49 ans, nullipare nulligeste, présente en juin 1969 des douleurs abdominales basses aboutissant six semaines plus tard à une laparotomie. Une tumeur de la trompe droite est excisée, sur laquelle on porte le diagnostic de choriocarcinome ; l'utérus, dont on fait simultanément l'ablation, est normal. En octobre de la même année, l'excrétion urinaire de la gonadotrophine chorionique atteint 200000 U/24 h, et amène à la découverte de métastases pulmonaires. Un traitement de Méthotrexate, 30 mg deux fois par semaine, entraîne une rapide chute de l'excrétion de la gonadotrophine, qui se négative fin février 1970, alors que les images pulmonaires régressent plus lentement. La chimiothérapie est interrompue en mai 1970 ; la persistance d'une masse pelvienne motive une nouvelle laparotomie : il ne s'agit que d'un hématome organisé, sans tissu tumoral.

L'évolution est marquée par deux rechutes : l'une en janvier 1971, sous forme de métastases pulmonaires, répond partiellement au Méthotrexate ; l'autre, en avril de la même année, consiste en une tumeur pelvienne de croissance rapide, entraînant une hydronéphrose bilatérale, qui nécessite une pyélostomie

droite. Une cure unique de Dactinomycine, 0,5 mg pendant sept jours, et de 2 mg de Vincristine, amène en un mois une normalisation de l'excrétion urinaire de gonadotrophine chorale et une disparition de la tumeur. Une révision abdominale, lors de la réimplantation urétérovésicale deux ans plus tard, confirme l'absence de tissu tumoral résiduel. Depuis lors, aucun signe de rechute n'a pu être décelé.

Cas 3

Cette femme nullipare nulligeste est âgée de 27 ans lorsqu'elle subit en décembre 1970 un curetage pour métrorragies, avec suspicion de môle hydatiforme. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'une môle par place active. Deux semaines plus tard, la gonadotrophine chorale urinaire est encore à 6800 U/24 h, et à mi-janvier 1971, son taux d'excrétion est monté à 50000 U/24 h. Simultanément, on constate une nouvelle augmentation de taille de l'utérus et des métastases pulmonaires. Un curetage est pratiqué, l'histologie est celle d'une "mola destruens". Un traitement de Méthotrexate, 25 mg i.v. deux fois par semaine est entrepris. Après un mois, la gonadotrophine chorionique n'est plus détectable dans les urines, alors que les métastases pulmonaires régressent lentement, et disparaissent après 4 mois de traitement. Le Méthotrexate est interrompu fin juin 1971.

En juin 1972, un an après l'arrêt de la chimiothérapie, la LH plasmatique s'élève à 75 mU/ml, sans autre signe de récurrence. Le Méthotrexate est repris à la dose de 25 mg deux fois par semaine per os et sera poursuivi jusqu'en mai 1973 ; pendant cette période, la LH se stabilise à des valeurs situées à la limite supérieure de la normale. Un mois après l'arrêt du Méthotrexate, la LH plasmatique est remontée à plus de 1000 mU/ml, et l'utérus est à nouveau augmenté de volume. Un curetage est pratiqué ; il s'agit d'une grossesse normale. Depuis cette époque, la patiente n'a pas présenté de signe clinique ou biologique de récurrence tumorale.

Cas 4

Cette femme primigeste nullipare *, née en 1942, subit un curetage interrupteur au deuxième mois en avril 1968, puis un curetage pour métrorragies au printemps 1969. Un test de grossesse est positif en novembre de la même année, associé à des symptômes subjectifs de grossesse. Des métrorragies sont traitées par un progestatif, et reprennent à l'arrêt de ce médicament. En février 1970, le diagnostic de "missed abortion" est posé sur une excrétion urinaire de gonadotrophine chorale de 4000 U/24 h en présence d'un oestriol bas. Un curetage ne ramène que peu de décidue et pas de villosités placentaires ; la possibilité d'une grossesse ectopique est alors évoquée, le test de grossesse étant toujours positif. La laparoscopie ne permet pas de confirmer cette suspicion, et les investigations sont interrompues, bien qu'un test de grossesse en mars 1970 soit encore positif.

* Ce cas a fait l'objet d'une démonstration clinique à la 40ème assemblée annuelle de la Société Suisse de Médecine Interne, par A. F. Muller : voir réf. 54.

En août 1971, la patiente est hospitalisée pour une douleur thoracique de type pleural. La radiographie montre une opacité du champ moyen gauche, le scanning, une exclusion vasculaire de tout le poumon gauche, et l'angiographie pulmonaire, une absence totale d'opacification de l'artère pulmonaire de ce côté ; la phlébographie et la cavographie sont négatives. Le diagnostic hésite à cette époque entre une embolie et une malformation de l'artère pulmonaire. Comme le test de grossesse est positif et qu'une gestation paraît contre-indiquée, il est procédé simultanément à une ligature des veines hypogastriques et à un curetage, qui ramène de la muqueuse utérine normale ; on n'effectue pas de test de grossesse de contrôle. Un mois plus tard, la patiente est réhospitalisée pour examens complémentaires, auxquels on renonce devant un test de grossesse à nouveau positif : bien que les dernières règles remontent à trois semaines seulement, on considère qu'il pourrait s'agir d'une grossesse. Un mois s'écoule encore ; la patiente, correctement anticoagulée, présente de nouvelles douleurs thoraciques. L'excrétion urinaire de gonadotrophine chorale est de 206000 U/24 h, l'excrétion basse des oestrogènes et le status gynécologique excluant une gestation normale ; on réalise par ailleurs que le test de grossesse n'a en fait jamais été négatif depuis novembre 1969 : le diagnostic de choriocarcinome de l'artère pulmonaire est finalement retenu. Un traitement de Méthotrexate, 30 mg deux fois par semaine, est entrepris en octobre 1971. La gonadotrophine chorionique se négative rapidement, alors que le scanning pulmonaire montre que le sommet gauche recommence à être perfusé. La chimiothérapie sera poursuivie à la dose de 30 mg par semaine pendant 6 mois et stoppée définitivement fin mai 1972. La rémission s'est maintenue depuis lors ; le poumon gauche, par contre, est toujours en grande partie non perfusé, ce qui n'a pas empêché cette femme de mener à terme une grossesse et d'accoucher en juin 1975 d'un enfant normal (68).

Cas 5

Une femme de 26 ans accouche d'un enfant normal en décembre 1971 : elle est primipare primigeste. Le retour de couches survient 3 mois plus tard, mais des métrorragies apparaissent pendant les cycles suivants. Le gynécologue évoque la possibilité d'une endométrite, la réponse à un traitement de chloramphénicol paraissant confirmer ce diagnostic. Les métrorragies reprennent cependant : un curetage, fin septembre 1972, permet de poser le diagnostic de choriocarcinome. La gonadotrophine chorale urinaire est alors à moins de 1500 U/24 h. Un traitement de Méthotrexate est commencé fin octobre à raison de 50 mg i.v. une fois par semaine ; malgré une bonne tolérance, la dose n'est pas augmentée. On assiste sous cette thérapeutique à une ascension du taux sanguin de LH : 50 mU/ml en novembre, 198 en décembre, et 500 en janvier 1973. Simultanément, l'utérus a fortement augmenté de taille, et des douleurs abdominales apparaissent bientôt. L'hystérectomie est décidée début février (gros utérus, absence de métastases, résistance au Méthotrexate) : le choriocarcinome infiltre le myomètre et ses vaisseaux. La LH plasmatique post-opératoire est à 75 mU/ml, et l'on découvre alors des métastases pulmonaires bilatérales. La patiente reçoit une première cure de Dactinomycine (2,5 mg en 5 jours) et de Vincristine, 2 mg. La deuxième cure provoque un iléus paralytique de plusieurs jours, qui motive l'arrêt définitif de la Vincristine. Les métastases pulmonaires, par contre, commencent à régresser. La cure suivante comporte 5 fois 0,5 mg de Dactinomycine ; par la suite, la dose sera de 1,5 puis 1 mg toutes les deux semaines.

En juin 1973, lorsque la patiente quitte Genève, seule persiste une petite métastase pulmonaire ; la LH est à 40 mU/ml, valeur élevée en dehors d'un pic ovulatoire. Dans un autre Centre, le traitement est d'abord poursuivi avec une association de Méthotrexate et 6-Mercaptopurine, par la suite avec le Méthotrexate seul, 30 puis 20 mg par semaine. La dernière métastase pulmonaire a disparu en octobre 1973. Le traitement de Méthotrexate est interrompu en juin 1974.

Cas 6

Cette femme née en 1947, nullipare nulligeste, a ses dernières règles en juin 1973. Deux mois plus tard, son gynécologue pense qu'elle est enceinte, et en octobre un autre gynécologue, en raison de métrorragies et d'une absence de bruits foetaux, pose le diagnostic de môle hydatiforme, qui est confirmé par l'évacuation (môle hydatiforme par places active). La radiographie du thorax paraît normale ; un test de grossesse reste positif 5 jours après le curetage, mais la patiente a déjà quitté l'hôpital, où elle ne se représentera qu'un mois plus tard. L'excrétion urinaire de la gonadotrophine chorale est alors à 48000 UI/24 h, avec des métastases pulmonaires "en lâcher de ballons". Le traitement de Méthotrexate est entrepris fin novembre 1973, à la dose de 35 puis 40 mg deux fois par semaine. La gonadotrophine chorionique urinaire régresse lentement, en trois mois, de même que les métastases pulmonaires ; la LH plasmatique, par contre, reste très élevée : 1950 mU/ml en mars et 400 en juin 1974. On décide alors de passer à une polychimiothérapie associant la Vincristine (1 mg/semaine), la Dactinomycine (1 mg/semaine) et le Méthotrexate (2 fois 30 mg/semaine). Cette combinaison est mal supportée, et doit être interrompue après 5 semaines ; le Méthotrexate est repris seul à la dose de 2 fois 30 mg par semaine. En septembre 1974, la rémission complète est obtenue : la LH plasmatique s'est normalisée, et seules persistent au niveau pulmonaire quelques images de forme polygonale interprétées comme des séquelles des métastases observées antérieurement (66). Ces images ont subsisté inchangées depuis lors. Le Méthotrexate a été interrompu en janvier 1975.

Cas 7

Cette femme meurt en 1974, à l'âge de 45 ans. Elle avait eu trois grossesses normales, la dernière 18 ans plus tôt. Un avortement spontané à la neuvième semaine, en 1972, avait nécessité deux curetages. Les règles furent ensuite normales jusqu'en septembre 1973, époque à laquelle la patiente est hospitalisée pour lipothymie sur hémorragie menstruelle importante : l'impression clinique est celle d'une hyperménorrhée chez une femme proche de la ménopause, avec un utérus agrandi, probablement myomateux ; la surprise est le résultat positif du test de grossesse de routine. Une reprise de l'hémorragie nécessite un curetage évacuateur d'urgence, dont l'histologie amène une seconde surprise : il s'agit d'une môle hydatiforme active. Le taux de gonadotrophine chorale urinaire est de 4350 U/24 h une semaine après le curetage, et l'on procède alors à une hystérectomie totale avec salpingectomie bilatérale : on constate sur la pièce opératoire une infiltration du myomètre, avec suspicion de pénétration vasculaire. La gonadotrophine chorionique urinaire s'est négativée quelques jours plus tard (moins de 1500 U/24 h), et des contrôles hormonaux sont prévus

avec le médecin-traitant. Malheureusement, la patiente échappe à tout contrôle, et lorsque, en mai 1974, elle s'adresse successivement à plusieurs médecins, aucun ne suspecte une maladie grave : elle se plaint alors d'asthénie, de vision floue, dit avoir de la peine à trouver ses mots, et ne pas comprendre ses propres paroles. Des symptômes d'hypertension intra-crânienne, céphalées et vomissements, motivent son hospitalisation à fin mai.

A l'admission, l'état de la patiente est extrêmement alarmant : une somnolence marquée, une aphasie de Wernicke, un hémisyndrome déficitaire droit, font d'emblée évoquer le diagnostic de métastase cérébrale, qui sera confirmé par l'électro-encéphalogramme et le scanning cérébral ; la radiographie du thorax montre par ailleurs des métastases pulmonaires multiples. Le taux de gonadotrophine chorale urinaire est à plus de 13000 U/24 h. Une injection de Méthotrexate, 30 mg i.v. est effectuée, en association avec des corticoïdes. Quelques heures plus tard, la malade sombre dans un coma profond et décède rapidement.

A l'autopsie, il n'y a pas de récurrence tumorale locale. On constate des métastases pulmonaires et rénales, dont l'histologie est celle d'un choriocarcinome. Dans le cerveau se trouve une métastase unique, pariéto-occipitale gauche, mesurant environ 4 cm de diamètre, très fortement hémorragique, entourée d'une large zone d'œdème. Cette métastase est admise comme cause de mort, l'hémorragie en son centre paraissant récente.

Cas 8

Cette femme née en 1945 avait eu une grossesse normale en 1966. Une môle hydatiforme avait été curetée en novembre 1971 : la gonadotrophine chorale était négative 1 et 2 mois plus tard. En septembre 1974, la patiente interrompt une contraception orale, et c'est pendant le mois suivant qu'elle remarque de discrètes métrorragies sans menstruation vraie. En novembre, le diagnostic de grossesse est posé sur la foi d'un test de grossesse positif et du status. Un curetage interrupteur est effectué pour des raisons non gynécologiques début décembre : l'examen histologique révèle un choriocarcinome. L'excrétion urinaire de la gonadotrophine chorionique est de 40400 U/24 h et de 73000 deux semaines plus tard ; la radiographie du thorax montre une métastase pulmonaire. Un traitement de Méthotrexate, 25 mg i.v. 2 fois par semaine, est entrepris. Au cours des 2 mois suivants, la localisation pulmonaire régresse et disparaît presque totalement. Toutefois, début février 1975, apparaît une seconde génération de métastases pulmonaires, multiples, bilatérales. Le Méthotrexate est remplacé par la Dactinomycine, dont la patiente subit quatre cures (0,5 mg pendant 5 jours par cure) jusqu'en mai. La LH plasmatique est dans les valeurs normales dès mars, seule subsiste au niveau pulmonaire une petite lésion étoilée, considérée comme cicatricielle (66).

L'évolution hormonale sous traitement a été marquée par un fait resté inexpliqué : en février 1975, lors de la récurrence métastatique, le gonadotrophine chorale urinaire est de 51840 U/24 h, alors que la LH plasmatique est simultanément dans les limites de la norme : une erreur de laboratoire n'a pas pu être confirmée, une détermination spécifique de la gonadotrophine chorionique (chafnes

bêta) n'a pas été effectuée ; lors du dosage suivant, LH plasmatique et gonadotrophine urinaire étaient négatives. Le doute quant à la valeur du dosage de la LH plasmatique dans ce cas particulier entachera d'incertitude le follow-up, d'autant plus qu'il subsiste au niveau pulmonaire une image résiduelle. Ceci nous a d'ailleurs incité à administrer à cette patiente, en juillet 1975, une cure de consolidation de Dactinomycine.

RESUME DES OBSERVATIONS CLINIQUES

Cas 1

janvier <u>1967</u>	grossesse ?
mars-septembre	métrorragies
septembre	curetage : môle hydatiforme
octobre	curetage : môle maligne
décembre	MTX 25 mg x 5 j. ; volume utérin et excrétion urinaire HCG augmentent sous traitement
janvier-février <u>1968</u>	hystérectomie : choriocarcinome ; métastases pulmonaires;Dactino 0,5 mg x 5 j. (2 x)
février-novembre	MTX 30 mg 2 x / semaine
juin-juillet <u>1969</u>	HCG limite supérieure de la normale ;
	MTX 30 mg 2 x / semaine

Cas 2

juillet <u>1969</u>	excision tumeur trompe droite : choriocarcinome
octobre	métastases pulmonaires ; MTX 30-25 mg 2 x / semaine
mai <u>1970</u>	persistance masse pelvienne, laparotomie : hématome organisé sans tissu tumoral ; stop MTX
janvier <u>1971</u>	nouvelles métastases pulmonaires ; MTX 25 mg 2 x / semaine
avril	masse pelvienne de croissance rapide ; Dactino 0,5 mg x 7 j. + VCR 2 mg
mai	disparition masse pelvienne, normalisation excrétion urinaire HCG.

Cas 3

décembre <u>1970</u>	métrorragies et gros utérus, curetage : môle hydatiforme par place active
janvier <u>1971</u>	métastases pulmonaires ; curetage : mola destruens;MTX 25 mg 2 x / semaine
juin	stop MTX
juin <u>1972</u> -mai <u>1973</u>	LH plasmatique légèrement augmentée ; MTX 25 mg 2 x semaine
juin 1973	LH fortement augmentée ; curetage : grossesse normale.

Cas 4

avril 1968
 début 1969
 novembre
 février 1970

mars
 août 1971

septembre
 octobre

mai 1972
 juin 1975

curetage interrupteur
 métrorragies
 métrorragies, test de grossesse positif
 missed abortion ? curetage négatif
 grossesse ectopique ? laparoscopie négative
 test de grossesse positif
 obstruction artère pulmonaire gauche :
 embolie ? malformation ? curetage négatif
 test de grossesse positif
 grossesse exclue. Diagnostic : choriocarcinome
 de l'artère pulmonaire ; MTX 30 mg 2 x puis
 1 x / semaine
 stop MTX
 accouchement (enfant normal).

Cas 5

décembre 1971
 mars-septembre 1972
 septembre

janvier 1973

février

mars
 juillet

janvier 1974
 juin

accouchement normal
 métrorragies
 curetage : choriocarcinome ; MTX 50 mg/
 semaine
 augmentation volume utérus et LH plasmatique,
 hystérectomie
 métastases pulmonaires ; Dactino 0,5 mg x
 5 j. + VCR 2 mg (2 cures)
 Dactino 0,5 mg x 5 j. puis 1,5 mg/semaine
 MTX 15 mg 4 j./semaine et 6-MP 200 mg
 4 j./semaine
 MTX 30 mg puis 20 mg / semaine
 stop MTX

Cas 6

juillet 1973
 octobre

novembre

juin 1974

juillet
 septembre
 janvier 1975

aménorrhée, grossesse ?
 métrorragies ; curetage : môle hydatiforme
 par place active
 métastases pulmonaires ; MTX 35-40 mg
 2 x / semaine
 LH plasmatique reste élevée ; Dactino 1 mg/
 semaine, MTX 30 mg 2 x / semaine et VCR
 1 mg/semaine
 MTX 30 mg 2 x / semaine
 rémission
 stop MTX

Cas 7

juillet 1972
 septembre 1973

avortement spontané
 ménorragie, utérus agrandi, test de grossesse
 positif, curetage : môle hydatiforme active

octobre	hystérectomie : môle active
.....	
juin <u>1974</u>	hospitalisation pour coma. Métastases cérébrales et pulmonaires. MTX 30 mg i.v. ; décès après quelques heures. Autopsie : choriocarcinome.
<u>Cas 8</u>	
<u>1966</u>	grossesse normale
novembre <u>1971</u>	môle hydatiforme (curetage)
octobre <u>1974</u>	métrorragies, grossesse ?
décembre	curetage : choriocarcinome ; une métastase pulmonaire; MTX 25 mg 2 x / semaine
février <u>1975</u>	régression métastase pulmonaire unique, apparition d'une seconde génération de métastases pulmonaires, multiples ; Dactino 0,5 mg x 5 j. (4 cures)
mars	image pulmonaire cicatricielle (?), rémission probable
juillet	cure de consolidation : Dactino 0,5 mg x 5 j.

DISCUSSION

Age

Six de nos patientes ont de 26 à 29 ans au moment du diagnostic, deux malades sont proches de la ménopause (45 et 49 ans). Cette répartition est représentative de ce que l'on constate en Occident, l'âge moyen étant significativement plus élevé en Asie, comme le montrent à titre d'exemple les séries suivantes :

	nombre de cas	-21 ans (%)	21-30	31-40	41-50	50+
Chan (Hong-Kong) (21)	41		39	46	15	
Wei et Ouyang (70) (Formose)	26		38	46	16	
Scott (Albert Matthieu Registry, USA) (62)	175	9	56	23	11 (1, inconnu)	
Brewer et Gerbie (USA) (18)	256	9	53	27	10	1

Gravidité

Bagshawe (4) dénombre 48 primigestes sur 93 choriocarcinomes, alors que dans une série asiatique, celle de Wei (70), elles ne sont que 2 sur 26 cas. Il semble en effet que le choriocarcinome soit, dans cette région du globe, plus fréquemment rencontré chez les multipares, ce qui ressort de la gravidité moyenne des diverses séries :

Chan, Hong-Kong, 41 cas :	4,85
Joint Project, Asie, 80 cas :	4,80
Joint Project, U.S.A., 30 cas :	2,40
Bagshawe, G.-B., 93 cas :	2,31

Dans notre série, nous comptons cinq nullipares primigestes, deux secondigestes ; une patiente en est à sa cinquième gestation. La gravidité moyenne est donc particulièrement basse, puisqu'elle est de 1,75.

Type de grossesse antérieure.

On admet généralement (2) qu'environ vingt-cinq pour des choriocarcinomes sont précédés d'une grossesse normale, vingt-cinq pour cent, d'un avortement non-molaire ou d'une grossesse tubaire, et cinquante pour cent, d'une môle hydatiforme. Sur 1102 cas représentant dix séries*, 46,86 % des choriocarcinomes sont précédés d'une môle, avec des variations selon les séries entre 15 et 66 %.

* répertoriées par Bagshawe K.D., dans : Choriocarcinoma, id réf. 4, p. 68

Dans notre série, la grossesse antérieure fut cinq fois une môle hydatiforme, ce qui correspond à 62,5 % des malades, une fois une grossesse normale. Le cas No 2 a peut-être été précédé d'une grossesse tubaire, à moins qu'il ne se soit agi d'un choriocarcinome "ab initio" de la trompe, chez cette femme de 49 ans sans aucun antécédent obstétrical (une série rapporte 6 cas "ab initio" sur 105 choriocarcinomes (1)). Notre choriocarcinome de l'artère pulmonaire (cas No 4) n'a pas été précédé d'une grossesse identifiable.

Tumeur primaire extra-utérine.

Notre cas No 2 n'a jamais présenté de tumeur intra-utérine, et peut s'être développé sur une grossesse tubaire. Cette situation est rarement rencontrée, puisque la série de Bagshawe (5) n'en présente qu'un cas sur 164 choriocarcinomes ; Grubisic (33) parvient toutefois à en revoir 60 cas. Le risque de développer un choriocarcinome sur une grossesse tubaire est difficile à estimer : Risel (58) le chiffrait à 3 %, mais Bobrow et Bell (14), dans un follow-up de 905 grossesses extra-utérines, ne relèvent aucun choriocarcinome.

Type histologique, son incidence sur le traitement et l'évolution.

La classification proposée en 1965 par l'International Study Group for Trophoblastic Neoplasia, Union Internationale contre le Cancer (22), a supplanté les diverses classifications antérieures. Cette classification fait intervenir des notions à la fois morphologiques et cliniques ; pour l'histologie, elle distingue dans le groupe des tumeurs trophoblastiques gravidiques : la môle hydatiforme, la môle invasive (synonymes : mola destruens, chorioadenoma destruens, môle maligne), et le choriocarcinome ; pour la clinique, elle précise le type de grossesse ayant précédé, la présence ou l'absence de métastases.

Rappelons les diagnostics morphologiques posés initialement ou en cours d'évolution chez nos malades :

- cas No 1 : môle invasive (curetage), choriocarcinome (pièce d'hystérectomie).
- cas No 2 : choriocarcinome (pièce opératoire, utérus et annexes).
- cas No 3 : môle invasive (2 curetages).
- cas No 4 : choriocarcinome (absence d'antécédents de môle, pas d'histologie).
- cas No 5 : choriocarcinome (2 curetages, puis pièce d'hystérectomie).
- cas No 6 : môle hydatiforme par places active (curetage).
- cas No 7 : môle invasive (curetage, pièce d'hystérectomie), choriocarcinome (autopsie).
- cas No 8 : choriocarcinome (curetage).

Toutes nos patientes ont reçu une chimiothérapie pour une tumeur disséminée, à l'exception du cas No 4, dont la localisation dans l'artère pulmonaire était probablement unique. Dans le cas No 5, le choriocarcinome était vraisemblablement limité à l'utérus dans la phase initiale du traitement.

Déterminer l'influence du type histologique sur la réponse au traitement et l'évolution se heurte souvent à des difficultés d'ordre diagnostique : il n'est pas exceptionnel que le matériel accessible à l'examen histologique ne permette pas d'affirmer une malignité pourtant évidente cliniquement : le produit de curetage de nos cas No 3 et 6 montre une môle, respectivement invasive

et par places active, alors que les poumons sont parsemés de métastases ; le fait que celles-ci ne sont pratiquement jamais biopsiées ne permet pas de trancher entre la possibilité d'une môle "métastatisante" et d'un choriocarcinome associé à une môle intrautérine (6). Des métastases de tissu trophoblastique attesté par un taux élevé de gonadotrophine chorionique, sans tumeur utérine simultanée, est une situation parfois rencontrée (28, 63), et qui soulève l'éventualité d'une régression spontanée de la tumeur utérine (13, 26) : le choriocarcinome isolé de l'artère pulmonaire (cas No 4) pourrait bien en être l'illustration (64). Enfin, il n'est pas rare qu'une chimiothérapie soit entreprise sur la foi d'une ascension de la gonadotrophine chorionique, en particulier après môle hydatiforme, sans document histologique. Faut-il ajouter que le taux actuel de curabilité de ces tumeurs rend rares les contrôles post-mortem.

On peut tenter de se faire une idée des résultats du traitement en fonction de l'histologie en se référant aux séries de Brewer (20) et de Goldstein (30). Le premier auteur, reprenant 151 cas traités par chimiothérapie, les répartit en quatre groupes : choriocarcinomes avec et sans métastases, môles invasives avec et sans métastases. Sont considérés comme choriocarcinomes les cas où ce diagnostic peut être affirmé histologiquement ou ceux sans antécédents de môle ; entrent dans le groupe "môle invasives" les diagnostics histologiques et les cas où la gonadotrophine chorionique reste élevée après évacuation d'une môle (mais des choriocarcinomes se trouvent certainement inclus dans ce groupe !). Les résultats sont les suivants :

choriocarcinomes avec métastases :	53 cas	9 décès
choriocarcinomes sans métastases :	19 cas	0 décès
môles invasives avec métastases :	18 cas	0 décès
môles invasives sans métastases :	61 cas	0 décès

Selon ces chiffres, le choriocarcinome métastatique a une évolution plus fréquemment défavorable que la môle invasive métastatique, le choriocarcinome localisé à l'utérus a probablement le même pronostic que la môle invasive non métastatique, et, pour la môle invasive, le taux de succès par chimiothérapie est identique avec ou sans métastases.

Goldstein, sur 49 cas de tumeurs trophoblastiques non métastatiques (môles invasives et choriocarcinomes), n'enregistre aucun décès ; 7 patientes avec choriocarcinome métastatique, sur 19, décèdent ; toutes les malades avec môle invasive métastatique entrent en rémission avec des traitements en moyenne moins intensifs que pour les choriocarcinomes.

Dans notre série, le type histologique ne paraît pas avoir nettement influencé la réponse au traitement : la patiente décédée, en particulier, ne peut être considérée comme un échec de la chimiothérapie, puisque le diagnostic de choriocarcinome n'a été posé que quelques heures avant sa mort.

Autres facteurs de pronostic

Les facteurs essentiels à considérer, plutôt que l'histologie (39), apparaissent actuellement être le taux de la gonadotrophine chorionique en début de traitement, le temps écoulé depuis la grossesse précédente (môle, avortement non molaire, grossesse ectopique ou normale), l'extension tumorale et la locali-

sation des métastases (cerveau, foie), permettant de répartir les patientes en "bons" et "mauvais risques" (35). La valeur pronostique de cette classification a été vérifiée par plusieurs auteurs (30, 36, 45, 48).

La gonadotrophine chorionique urinaire initialement à plus de 100.000 UI/24 h représente un facteur de haut risque. Elle atteignait chez nos patientes les taux suivants (excrétion urinaire par 24 h) :

cas No 1 :	4.000 UI/24 h	cas No 5 :	1.500 UI/24 h
cas No 2 :	200.000	cas No 6 :	48.000
cas No 3 :	50.000	cas No 7 :	13.440
cas No 4 :	206.000	cas No 8 :	40.400

Nous constatons que les deux patientes dont la gonadotrophine chorionique urinaire était au-delà de 100.000 UI/24 h ont fait une rémission sous méthotrexate seul dans de brefs délais.

L'intervalle entre la grossesse et le diagnostic de tumeur trophoblastique fut de :

2 mois (cas No 1)	10 mois (cas No 5)
indéterminé (cas No 2)	1 mois (cas No 6)
1 mois (cas No 3)	7 1/2 mois (cas No 7)
indéterminé (cas No 4)	3 ans (cas No 8)

On estime généralement que les malades traitées plus de quatre mois après le début probable de l'affection ou la fin de la grossesse précédente doivent être considérées comme exposées à des risques élevés. Bagshawe (12) constate que la mortalité est de 5 % parmi les femmes traitées dans les six mois suivant l'évacuation d'une môle, alors qu'elle est de 60 % pour celles dont la chimiothérapie a été entreprise après plus de douze mois. Dans notre série, sept mois et demi s'écoulèrent jusqu'au début du traitement pour la patiente décédée, mais le diagnostic de choriocarcinome a été posé 3 ans après l'expulsion d'une môle chez une autre patiente (cas No 8), dont la réponse au méthotrexate fut rapide.

La présence de métastases dans le cerveau ou le foie apparaît à Jones et Lewis comme l'élément de pronostic le plus déterminant : dans une récente série (45), ces auteurs, utilisant une polychimiothérapie comme traitement primaire des "mauvais risques", constatent que les cas classés comme tels en raison d'une évolution prolongée avant traitement ou d'une gonadotrophine chorionique initialement excrétée à plus de 100.000 UI/24 h sont tous en rémission ; par contre, deux malades décédées avaient des localisations cérébrales et hépatiques et la troisième, des métastases hépatiques. La seule patiente de notre série porteuse d'une métastase cérébrale est décédée, cette métastase ayant constitué la cause de mort.

Follow-up des môles hydatiformes

Les trois années écoulées, dans notre cas No 8, entre l'évacuation d'une môle et la découverte du choriocarcinome, posent le problème du follow-up après môle hydatiforme, de sa durée, des méthodes de dosages hormonaux à utiliser (24).

En quoi devrait consister ce follow-up ? Idéalement, la patiente devrait être informée de la nature de son affection et de la possibilité d'une récurrence curable, dont le diagnostic précoce est toutefois impérieux : un symptôme gynécologique, thoracique, neurologique, doit entraîner de sa part une consultation immédiate. En dehors de tout symptôme, la surveillance de ces femmes doit comporter (7, 12) :

- 1) aussi longtemps que la gonadotrophine chorionique n'est pas revenue à la normale : un dosage hormonal et un examen gynécologique (taille de l'utérus, métastases vaginales ou vulvaires) toutes les deux semaines, une radiographie du thorax par mois au moins.
- 2) une fois que la gonadotrophine chorionique aura rejoint le taux physiologique de LH, il faudra poursuivre les dosages à un mois d'intervalle, en utilisant la méthode la plus sensible à disposition. La question de savoir pendant combien de temps ces dosages doivent être effectués sera probablement résolue par l'introduction d'une méthode permettant de détecter spécifiquement la gonadotrophine chorionique en présence de LH*.

En combien de temps la gonadotrophine chorale doit-elle se négativer après évacuation d'une môle ? L'absence de réponse claire à cette question est précisément ce qui rend délicate l'interprétation des dosages. Les auteurs s'accordent généralement pour estimer que dans environ 80 % des cas la gonadotrophine chorionique rejoint le taux physiologique de LH en deux mois, et que 90 à 95 % l'ont rejoint après 250 jours (16, 19). Ceci indique bien que du tissu trophoblastique survit un certain temps après beaucoup de grossesses molaires, et finit le plus souvent par disparaître spontanément. De ce phénomène découle toutefois la difficulté d'établir une démarcation dans le temps entre un processus qui va régresser ou qui va tuer son hôte. Enfin, comme cela s'est présenté dans notre cas No 3, la possibilité d'une nouvelle grossesse doit être évoquée lors d'une réascension de la gonadotrophine chorionique.

La décision de commencer une chimiothérapie sera donc souvent difficile à prendre en cas de persistance d'un taux hormonal anormal, la preuve morphologique d'une croissance tumorale faisant habituellement défaut à ce stade. Brewer (19) pense qu'une décision thérapeutique peut intervenir dès la fin du deuxième mois de follow-up, en se fondant sur l'évolution du taux de gonadotrophine chorale entre le 45ème et le 60ème jour, et sur le taux absolu au 60ème jour : il est ainsi amené à traiter 21,6 % des 51 femmes suivies, tout en admettant que quelques-unes auraient probablement normalisé leur gonadotrophine spontanément (la gonadotrophine de quatre cas de la série, élevée au 60ème jour, a régressé sans traitement en 70 à 142 jours). Bagshawe (7) pour sa part considère que c'est après quatre mois environ que le risque de l'expectative contrebalance le risque de traiter.

Un follow-up paraît aisé à organiser puisque les patientes concernées forment une population petite chez laquelle existe pour une période de temps

* voir plus loin "dosages hormonaux et durée de la chimiothérapie"

limitée un risque élevé de développer un cancer détectable biologiquement. En fait, sa réalisation n'est pas très facile, et même dans les meilleures conditions, il n'est pas exceptionnel qu'il manque son but : notre cas No 7 en est la malheureuse illustration. Bagshawe (12) répertorie les difficultés rencontrées : rendez-vous manqués, emploi de tests de grossesse trop peu sensibles au lieu de dosages quantitatifs, argument positif échappant à l'attention du médecin, non interprétation d'un taux de gonadotrophine trop élevé et d'une radiographie thoracique suspecte, curetage négatif considéré comme rassurant et entraînant une inactivité diagnostique prolongée, radiographie non effectuée chez une patiente présentant un symptôme thoracique, oubli d'inclure un cas dans un programme de follow-up.

Chimiothérapie prophylactique

Les embûches énumérées ci-dessus ont motivé dans certains centres une chimiothérapie prophylactique après môle, dans le but de supprimer la possibilité d'une évolution maligne. La fréquence de telles évolutions justifie d'ailleurs le principe d'une prophylaxie : de 3 à 7 % des môles développent en Occident un trophoblastome malin (18), alors que ce sont de 11 à 22 % en Asie du Sud-Est (56).

Ratnam, en 1971, revoit les douze séries publiées à sa connaissance (56), émanant presque toutes de groupes d'Extrême-Orient. Il faut dire d'emblée que ces séries sont d'importance variable (entre 1 et 134 cas) ; seule la plus grande comporte un groupe de contrôle, mais là encore le nombre de cas est trop restreint pour fournir des conclusions statistiquement valables.

Une chimiothérapie prophylactique idéale devrait être brève (traitement hospitalier immédiatement avant et/ou après évacuation de la môle), efficace, non toxique.

Pour répondre à la première exigence, la plupart des groupes ont opté pour des schémas thérapeutiques intensifs, utilisant par exemple le Méthotrexate à la dose de 20 mg par jour pendant 5 jours (23), ou de 10 mg par jour pendant 5 jours à raison de 3 cures successives.

L'efficacité de la chimiothérapie prophylactique ne peut être formellement établie sur la base des données actuellement connues. Le paramètre fourni est le pourcentage de patientes ayant développé un choriocarcinome après traitement préventif : ce pourcentage varie entre 0 et 12 %. Si l'on réunit les douze séries citées par Ratnam, on obtient un pourcentage moyen de 4,5 % sur 535 malades. Ratnam et coll. a utilisé le Méthotrexate, sa série comportant un groupe de contrôle sans chimiothérapie ; il constate un taux de tumeurs malignes de 4,5 % après chimiothérapie et de 8,7 % ($p < 0.10$) dans le groupe contrôle (curetage et/ou hystérectomie), alors que la mortalité globale est plus élevée dans le groupe traité (2,2 % contre 0,5 %). Récemment, Holland et coll. (42) ont avancé une efficacité de 100 % de leur régime prophylactique, mais leur période d'observation de un an est encore trop brève. Goldstein pour sa part, après avoir comparé plusieurs régimes (29), publie une série de 100 patientes (31) ayant reçu une cure de Dactinomycine de 5 jours, l'évacuation de la môle ayant eu lieu au 3ème jour ; le groupe témoin comprend 100 femmes avec curetage seul. L'auteur constate une diminution significative ($p < 0.01$) de l'incidence des tumeurs trophoblastiques

non métastatiques, et une absence de tumeurs métastatiques dans le groupe traité (4 cas parmi les contrôles). Ces résultats sont intéressants, la période d'observation est toutefois encore brève pour une partie des cas.

Comme prévisible, la toxicité des différents régimes n'est pas négligeable : si elle n'est pas importante pour Goldstein, elle se manifeste par contre chez 70,2 % des patientes de Ratnam, avec un décès imputable à une leucopénie suivie de sepsis. Bagshawe a eu écho de plusieurs morts iatrogènes (12).

Quoi qu'il en soit, une chimiothérapie prophylactique après môle ne paraît pas justifiée dans des conditions où le développement médical permet un follow-up adéquat, comme le reconnaît d'ailleurs Goldstein : il ne faut pas oublier qu'une chimiothérapie réservée aux seuls cas d'évolution défavorable reste potentiellement curative, ce qui fait peser bien lourd le risque inhérent au traitement prophylactique systématique. Celui-ci n'est concevable que dans des contrées à fréquence de môles élevée et où les conditions socio-économiques et géographiques sont défavorables, pour autant qu'il fasse l'objet d'une étude visant à établir son efficacité. Il devrait être appliqué par des thérapeutes entraînés, afin de diminuer la fréquence et l'ampleur des manifestations toxiques. Il ne dispense pas d'un follow-up (31).

Chimiothérapie

Il ne s'agit pas ici de répertorier les divers protocoles de chimiothérapie (8, 59). Nous nous attacherons plutôt à montrer les options possibles et celles prises à Genève.

Il y a en fait deux façons de concevoir le traitement des tumeurs trophoblastiques : ou bien l'on estime qu'il doit être uniquement hospitalier, ou bien l'on admet qu'il peut être conduit ambulatoirement. A ces deux conceptions correspondent par exemple deux schémas de traitement par le Méthotrexate. Le protocole de Hertz (40) (cures itératives de 5 jours), dont la toxicité potentielle rend nécessaire son application en milieu hospitalier, est utilisé à notre connaissance par la plupart des groupes (20, 30, 36, 41, 43, 45, 50). Nous ne l'avons employé, en chambre aseptique (3), que pour notre première malade, dans la phase initiale du traitement. Le protocole de Holland (42) (doses bi-hebdomadaires) entraîne de l'avis de ceux qui l'utilisent (2) des complications toxiques nettement moins fréquentes et moins graves que celui de Hertz : sa maniabilité nous a permis de conduire tous les traitements ambulatoirement.

Nous avons également pu maintenir nos patientes ambulatoires pour les cures de Dactinomycine (0,5 mg par jour i.v. pendant 5 jours), en général associée à la Vincristine, 2 mg par cure.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'appliquer le protocole de Bagshawe, combinant le Méthotrexate et la 6-mercaptopurine.

Les toxicités que nous avons relevées furent le plus souvent des symptômes gastro-intestinaux, rarement des stomatites ; elles n'ont jamais entraîné d'arrêt de traitement. Quelques alopecies partielles furent réversibles. Nous n'avons pas observé de leucopénie à moins de 2500 globules blancs.

Radiothérapie

Si le cas No 7 n'était pas décédé 72 heures seulement après son arrivée à l'hôpital, une irradiation cérébrale aurait été associée à la chimiothérapie (65). Les métastases cérébrales sont en effet la principale indication de la radiothérapie en cas de tumeur trophoblastique métastatique. Bien que tous les groupes amenés à traiter des malades avec localisations cérébrales utilisent la radiothérapie (30, 36, 45), rares sont les travaux réservés à ce sujet. La plus importante série est celle de Brace (15) : il traite 21 patientes avec une irradiation totale du cerveau à la dose-tumeur de 2000 R, dose lui permettant une seconde cure en cas de récurrence. Toutes les malades sauf deux ont présenté un symptôme neurologique ; la confirmation d'une ou de plusieurs métastases a été apportée dans presque tous les cas par l'électro-encéphalogramme, le scanning ou l'artériographie. Seize cas sont décédés, quinze furent autopsiés : ils présentaient tous des métastases en dehors de la boîte crânienne ; dans cinq cerveaux, il ne fut pas possible de détecter de tumeur. Quatre malades sont probablement décédées d'hémorragie cérébrale, deux autres à la suite d'une intervention neuro-chirurgicale avant la fin du programme d'irradiation ; les autres décès sont dus à l'extension tumorale extra-cérébrale. Il y a cinq survivantes en rémission complète ; l'une d'elles présente une discrète parésie faciale résiduelle. Trois de ces cinq succès font partie des huit patientes ayant subi une seconde irradiation.

Une autre indication de la radiothérapie est la présence de métastases vaginales avec hémorragie : contrairement à la chimiothérapie, l'irradiation fait ici cesser l'hémorragie en quelques jours.

La radiothérapie des métastases hépatiques a été préconisée par plusieurs auteurs (36, 48) ; actuellement, Goldstein (30) préfère l'injection d'agents anti-tumoraux dans l'artère hépatique.

Chirurgie

Quatre de nos patientes ont subi une hystérectomie. Pour le cas No 2, l'acte chirurgical, hystérectomie et annexectomie, avait un but de diagnostic, et n'était pas inclue dans un plan thérapeutique. Dans le cas No 7, l'indication a été posée pour une tumeur non métastatique en raison du diagnostic de môle invasive et de l'âge de la malade, le maintien d'une fonction reproductrice n'étant pas souhaité. Pour les deux autres patientes (cas No 1 et 5), la situation était bien différente : il s'agissait de jeunes femmes désirant des grossesses ultérieures, l'une étant nullipare ; dans les deux cas, l'indication à l'hystérectomie a été posée à un moment où l'on pensait être confronté à une tumeur localisée à l'utérus et résistante au Méthotrexate.

Les indications actuelles de l'hystérectomie sont :

- 1) une tumeur trophoblastique non métastatique chez une femme proche de la ménopause ou une multipare ne désirant plus de grossesse.
- 2) une tumeur métastatique ou non métastatique présentant une urgence non maîtrisable médicalement : hémorragie le plus souvent, perforation parfois.
- 3) une tumeur utérine comme unique localisation résiduelle après chimiothérapie, et si possible après infusion intra-artérielle régionale d'anti-tumoraux (11, 52).

Dosages hormonaux et durée de la chimiothérapie

La production de l'hormone chorionique est le guide essentiel du traitement des trophoblastomes à partir du moment où il n'y a plus de tumeur décelable cliniquement ou radiologiquement (49). L'excrétion urinaire de la gonadotrophine chorionique a été déterminée de façon itérative dans tous nos cas par méthode immunologique semi-quantitative (inhibition de l'héماغglutination, Pregnosticon^R Organon). Le seuil de sensibilité relativement élevé de cette méthode (environ 1500 U/litre) nous a amené à utiliser dans certaines situations un test plus sensible (Lutéonosticon^R Organon), mais qui ne distingue pas la gonadotrophine chorale de la LH. Enfin, pour les cas les plus récents, des déterminations de la LH plasmatique par radio-immuno-essai (réaction croisée avec la gonadotrophine chorionique) ont été réalisées. La limite de cette dernière méthode n'est pas due à une sensibilité insuffisante, mais précisément à la réaction croisée entre gonadotrophine chorale et LH, qui handicape le chimiothérapeute dès qu'est atteinte une valeur physiologique de LH, pouvant correspondre à la production hypophysaire. Comme il peut encore se trouver de 10^6 à 10^7 cellules trophoblastiques malignes dans l'organisme à ce moment (10), le problème se pose de savoir quelle durée de traitement sera nécessaire pour parvenir au nombre théorique de 10^0 cellules, c'est-à-dire à l'éradication de la tumeur.

Dans ce sens, la mise au point récente d'un radio-immuno-essai utilisant un anti-sérum dirigé contre la sous-unité bêta de la gonadotrophine chorionique et détectant spécifiquement cette hormone en présence de LH (46, 67) sera certainement d'une importance capitale ces prochaines années. L'absence de réaction croisée avec la LH, son extrême sensibilité, permettent de déceler par cette méthode une masse microscopique de cellules trophoblastiques, et de déterminer par conséquent avec une sécurité théoriquement absolue le moment de la guérison et de la fin de la chimiothérapie. Une version en phase solide de ce radio-immuno-essai vient d'être élaborée (32, 47) ; sa réalisation simple et rapide devrait en faire la méthode utilisable à grande échelle, en même temps que la forme idéale du monitoring biologique des tumeurs du trophoblaste.

BIBLIOGRAPHIE

1. Acosta-Sison H. : Trophoblastic or chorionic tumors as observed in the Philippines. In : Choriocarcinoma : transactions of a conference of the International Union against Cancer, éd. J.F. Holland et M.M. Hreshchysyn, 33-36, Springer-Verlag, Berlin, 1967.
2. Amiel J. -L. : Le traitement des tumeurs trophoblastiques. Rev. Méd. Suisse Rom., 92, 533-552, 1972.
3. Bagshawe K.D. : An ultraclean ward for cancer chemotherapy. Brit. med. J., 2, 871-872, 1964.
4. Bagshawe K.D. : Choriocarcinoma : the clinical biology of the trophoblast and its tumors, p. 69, Edward Arnold Ltd, London, 1969.
5. Bagshawe K.D. : id. réf. 4., p. 73.
6. Bagshawe K.D. : id. réf. 4., p. 46.
7. Bagshawe K.D. : id. réf. 4., p. 54.
8. Bagshawe K.D. : id. réf. 4., p. 257-259.
9. Bagshawe K.D. : Immunological aspects of trophoblastic neoplasia. Brit. J. Cancer, 28, Suppl. I, 250-253, 1973.
10. Bagshawe K.D. : Recent observations related to the chemotherapy and immunology of gestational choriocarcinoma. Adv. Cancer Res. 18, 231-263, 1973.
11. Bagshawe K.D. et Wilde C.E. : Infusion therapy for pelvic trophoblastic tumors. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 71, 565-570, 1964.
12. Bagshawe K.D., Golding P.R. et Hilary Orr A. : Choriocarcinoma after hydatidiform mole. Studies related to effectiveness of follow-up practice after hydatidiform mole. Brit. med. J. 3, 733-737, 1969.
13. Bardawil W.A. et Toy B.L. : The natural history of choriocarcinoma : problems of immunity and spontaneous regression. Ann. N.Y. Acad. Sci. 80, 197-261, 1959.
14. Bobrow M.L. et Bell H.G. : Ectopic pregnancy : a 16-year survey of 905 cases. Obstet. Gynecol. 20, 500-506, 1962.
15. Brace K.C. : The role of irradiation in the treatment of metastatic trophoblastic disease. Radiology 91, 540-544, 1968.

16. Brewer J.I. : Textbook of Gynecology, 3e éd., ch. 26, p. 643, the Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1961.
17. Brewer J.I., Smith R.T. et Pratt G.B. : Choriocarcinoma. Absolute 5-year survival rates of 122 patients treated by hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 85, 841-843, 1963.
18. Brewer J.I. et Gerbie A.B. : Early development of choriocarcinoma. In : Choriocarcinoma : transactions of a conference of the International Union against Cancer, éd. J.F. Holland et M.M. Hreshchyshyn, 45-53, Springer Verlag, Berlin, 1967.
19. Brewer J.I., Torok E.E., Webster A. et Dalkart R.E. : Hydatidiform mole. A follow-up regimen for identification of invasive mole and choriocarcinoma and for selection of patients for treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 101, 557-563, 1968.
20. Brewer J.I., Eckman T.R., Dolkart R.E., Torok E.E. et Webster A. : Gestational trophoblastic disease. A comparative study of the results of the-
rapy in patients with invasive mole and with choriocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109, 335-340, 1971.
21. Chan D.P.C. : Chorionepithelioma : a study of 41 cases. *Brit. med. J.*, 2, 853-857, 1962.
22. Choriocarcinoma : transactions of a conference of the International Union against Cancer, éd. J.F. Holland et M.M. Hreshchyshyn, appendix I, p. 155, Springer-Verlag, Berlin, 1967.
23. Chun D., Lu T. et Chung H.K. : An observation on the prophylactic use of chemotherapy after termination of hydatidiform mole. In : Choriocarcinoma : transactions of a conference of the International Union against Cancer, éd. J.F. Holland et M.M. Hreshchyshyn, 77-79, Springer-Verlag, Berlin, 1967.
24. Curry S.L., Hammond C.B., Tyrey L., Creasman W.T. et Parker R.T. : Hydatidiform mole. Diagnosis, management and long-term follow-up of 347 patients. *Obstet. Gynecol.* 45, 1-8, 1975.
25. Delfs E. : Quantitative chorionic gonadotrophin : prognostic value in hydatidiform mole and chorionepithelioma. *Obstet. Gynecol.* 9, 1-24, 1957.
26. Everson T.C. et Cole W.H. : Spontaneous regression of cancer, p. 223, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1966.
27. Frankl O. : Chorionepitheliom : ein kritischer Bericht. *Ber. ges. Gynäk. Geburtsh.* 33, 385-401, 1937.
28. Freeth D. et McCall A.J. : Chorionepithelioma with amenorrhoea : massive hepatomegaly with undiscovered primary tumour. *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth* 57, 757-764, 1950.
29. Goldstein D.P. : Prophylactic chemotherapy of molar pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 38, 817-822, 1971.

30. Goldstein D.P. : The chemotherapy of gestational trophoblastic disease. Principles of clinical management. JAMA, 220, 209-213, 1972.
31. Goldstein D.P. : Prevention of gestational trophoblastic disease by use of Actinomycin D in molar pregnancies. Obstet. Gynecol. 43, 475-479, 1974.
32. Goldstein D.P., Pastoride G.B., Osathanondh R. et Kosasa T.S. : A rapid solid-phase radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease. Obstet. Gynecol. 45, 527-530, 1975.
33. Grubisic S. : Corionepitelioma primitivo della tuba conseguente a gravidanza tubarica. Clin. obstet. ginec. 58, 159-167, 1956.
34. Gurwitt L.J., Long J.M. et Clark R.E. : Cerebral metastatic choriocarcinoma. A post-partum cause of "stroke". Obstet. Gynecol. 45, 583-588, 1975.
35. Hammond C.B. et Parker R.T. : Diagnosis and treatment of trophoblastic disease. Obstet. Gynecol. 35, 132-143, 1970.
36. Hammond C.B., Borchert L.G., Tyrey L., Creasman W.T. et Parker R.T. : Treatment of metastatic trophoblastic disease : good and poor prognosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 115, 451-457, 1973.
37. Hertig A.T. et Sheldon W.H. : Hydatidiform mole : pathologicoclinical correlation of 200 cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 53, 1-36, 1947.
38. Hertig A.T. et Mansell H. : Tumors of the female sex organs : hydatidiform mole and choriocarcinoma. In : Atlas of tumor pathology, section IX, fascicle 33, 5-63, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1956.
39. Hertz R. : Eight years experience with the chemotherapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. In : Choriocarcinoma : transactions of a conference of the International Union against Cancer, éd. J.F. Holland et M.M. Hreshchyshyn, 66-71, Springer-Verlag, Berlin, 1967.
40. Hertz R., Lewis J. et Lipsett M.B. : Five years experience with the chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. Am. J. Obstet. Gynecol. 82, 631-649, 1961.
41. Hertz R., Ross G.T. et Lipsett M.B. : Primary chemotherapy of nonmetastatic trophoblastic disease in women. Am. J. Obstet. Gynecol. 86, 808-814, 1963.
42. Holland J.F., Hreshchyshyn M.M. et Glidewell O. : Controlled clinical trials of methotrexate in the treatment and prophylaxis of trophoblastic neoplasia (abstract). In : Abstracts of the Tenth International Cancer Congress, Houston, 461-462, May 1970.
43. Jacobs E.M. et Johnson F.D. : Gestational choriocarcinoma. Oncology 26, 231-237, 1972.
44. Jacobson F.J. et Enzer N. : Hydatidiform mole with "benign" metastasis to lung. Histological evidence of regressing lesion in lung. Am. J. Obstet. Gynecol. 78, 868-875, 1959.

45. Jones W.B. et Lewis J.L. : Treatment of gestational trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120, 14-20, 1974.
46. Jones W.B., Lewis J.L. et Lehr M. : Monitor of chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasm by radioimmunoassay of the bêta-subunit of human chorionic gonadotropin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121, 669-673, 1975.
47. Kosasa T.S., Levesque L.A., Goldstein D.P. et Taymor M.L. : Clinical use of a solid-phase radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119, 784-791, 1974.
48. Lewis J.L. : Chemotherapy of gestational choriocarcinoma. *Cancer* 30, 1517-1521, 1972.
49. Lewis J.L., Davis R.C. et Ross G.T. : Hormonal, immunologic, and chemotherapeutic studies of transplantable human choriocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 104, 472-478, 1969.
50. Li M.C. : Trophoblastic disease : natural history, diagnosis, and treatment. *Ann. Intern. Med.* 74, 102-112, 1971.
51. Magrath I.T., Golding P.R. et Bagshawe K.D. : Medical presentations of choriocarcinoma. *Brit. med. J.*, 2, 633-637, 1971.
52. Maroulis G.B., Hammond C.B., Johsrude I.S., Weed J.C. et Parker R.T. : Arteriography and infusional chemotherapy in localised trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 45, 397-406, 1975.
53. Meyer J.S. : Benign pulmonary metastasis from hydatidiform mole. *Obstet. Gynecol.* 28, 826-829, 1968.
54. Muller A.F. : Démonstrations cliniques. Dans : Comptes-rendus de la Société Suisse de Médecine Interne, 40^e assemblée annuelle, 8-10 juin 1972, Lausanne ; *Helv. med. Acta*, 36, 425-435, 1971-73.
55. Novak E. et Seah C.S. : Choriocarcinoma of the uterus. Study of 74 cases from Mathieu Memorial Chorionepithelioma Registry. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 67, 933-961, 1954.
56. Ratnam S.S., Teoh E.S. et Dawood M.Y. : Methotrexate for prophylaxis of choriocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 111, 1021-1027, 1971.
57. Reiner I. et Dougherty C.M. : Clinical and pathologic aspects of hydatidiform mole. *Obstet. Gynecol.* 15, 735-739, 1960.
58. Risel W. : In : Über das maligne Chorionepitheliom und die analogen Wucherungen in Hodenteratomen, éd. S. Hirzel, Leipzig, 1903.
59. Ross G.T., Goldstein D.P., Hertz R., Lipsett M.B. et Odell W.D. : Sequential use of methotrexate and actinomycin D in the treatment of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic diseases in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 93, 223-229, 1965.
60. Schmauch G. : Das Syncytioma malignum vaginale p.p. mature ohne Geschwulstbildung im Uterus und seine Aetiologie. *Z. Geburtsh. Gynäk.* 49, 387-416, 1903.

61. Schmorl G. : Über das Schicksal embolisch verschleppter Placentarzellen. Verh. dtsch. path. Ges. 8, 39-46, 1904.
62. Scott J.S. : Choriocarcinoma : observations on the etiology. Am. J. Obstet. Gynecol. 83, 185-193, 1962.
63. Seedat Y.K. : unusual presentations of chorionepithelioma. S.Afr. med. J. 39, 751-752, 1965.
64. Spiegel J.A. : Endoarterial choriocarcinoma of the lung : report of a case and review of the literature. Obstet. Gynecol. 24, 704-708, 1964.
65. Stilp T.J., Bucy P.C. et Brewer J.I. : Cure of metastatic choriocarcinoma of the brain. JAMA 221, 276-279, 1972.
66. Swett H.A. et Westcott J.L. : Residual nonmalignant pulmonary nodules in choriocarcinoma. Chest 65, 560-562, 1974.
67. Vaitukaitis J.L., Braunstein G.D. et Ross G.T. : A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. Am. J. Obstet. Gynecol. 113, 751-758, 1972.
68. Van Thiel D.H., Ross G.T. et Lipsett M.B. : Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasms. Science 169, 1326-1327, 1970.
69. Veit J. : Über Deportation von Chorionzotten (Verschleppung von Zotten in mütterliche Blutbahnen). Z. Geburtsh. Gynäk. 44, 466-504, 1901.
70. Wei P.Y. et Ouyang P.C. : Trophoblastic disease in Taiwan : a review of 157 cases in a 10 year period. Am. J. Obstet. Gynecol. 85, 844-849, 1963.

TABLE DE MATIERE

RESUME	5
INTRODUCTION	7
CASUISTIQUE	9
RESUME DES OBSERVATIONS CLINIQUES	15
DISCUSSION	18
BIBLIOGRAPHIE	27

